



がん化およびがん治療のターゲットとしての細胞分裂制御機構の解明

著者	田中 耕三
雑誌名	東北医学雑誌
巻	123
号	2
ページ	189-192
発行年	2011-12
URL	http://hdl.handle.net/10097/00128395

—— 教授就任記念講演 ——

2011 年 5 月 20 日：長陵会館 記念ホール

がん化およびがん治療のターゲットとしての細胞分裂制御機構の解明

東北大学教授

田 中 耕 三



略 歴

1991 年 3 月	東京大学医学部医学科卒業
1991 年 6 月	東京大学医学部附属病院内科研修医
1992 年 6 月	自治医科大学附属病院内科ジュニア・レジデント
1997 年 3 月	東京大学大学院医学系研究科内科学専攻修了（博士（医学））
1997 年 4 月	東京大学医学部第三内科非常勤医員
1998 年 4 月	広島大学原爆放射能医学研究所助手
2002 年 1 月	英国ダンディー大学生命科学科ポストドクトラル・リサーチアシスタント
2007 年 3 月	東北大学特定領域研究推進支援センター准教授（加齢医学研究所兼務）
2008 年 10 月	東北大学加齢医学研究所准教授
2011 年 3 月	東北大学加齢医学研究所分子腫瘍学研究分野教授

——教授就任記念講演——

がん化およびがん治療のターゲットとしての細胞分裂制御機構の解明

Mechanisms of Mitotic Regulation in Relation to Oncogenesis and Anti-cancer Therapy

田 中 耕 三

東北大学加齢医学研究所 分子腫瘍学研究分野

このたびは講演と執筆の機会をいただきましてどうもありがとうございます。まず3月11日の大震災で犠牲になられた方々に慎んでお悔やみを申し上げます。また東北医学会の諸先生方のご無事と一日も早い日常生活の回復を心よりお祈り申し上げます。私は2007年に東北大学加齢医学研究所にテニュアトラック准教授として着任いたしました。以来がん化の機構の理解とがん治療の進歩について、細胞分裂とそれともなう染色体分配の観点から取り組んでおります。本年3月より分子腫瘍学研究分野を担当させていただくことになりました。どうぞよろしくお願いいたします。

血液内科医から染色体研究へ

私は1991年に東京大学医学部を卒業し、2年間に科研研修を行ったのち、第三内科（矢崎義雄教授）に入局しました。第三内科では平井久丸先生（2003年ご逝去）が率いておられた血液グループに所属し、血液・腫瘍内科医として臨床を行いました。この時にがん治療の有効性と限界を実感したことが、その後のがん研究へのモチベーションとなっております。大学院では当時クローニングされたばかりの *AML1*（急性白血病的 FAB 分類 AML M2 で特徴的な 8; 21 染色体転座の原因遺伝子）についての研究を行いました。その後広島大学原爆放射能医学研究所に異動し、宮川清教授（現東京大学教授）のもと、4年間相同組換え遺伝子の研究を行いました。相同組換えとは、放射線などによって生じる DNA の二本鎖切断を修復する機構の一つで、染色体転座の形成やがん化にも関与しているのではないかと考えられます。2002年にはイギリスのダンディー大学田中智之研究室に留学し、出芽酵母を用いて染色体分配の研究を行いました。染色体転座は白血病などでよく見られますが、がん全体では染色体の数の異常（異数性）が圧倒的に多く、これは染色体分配

の異常により生じると考えられます。染色体の分配は、複製された染色体が互いに異なる中心体から伸びる微小管により引っ張られることにより起こります。そのためには微小管と染色体がキネトコアを介して結合することが必要ですが、その詳細な機構は明らかになっておりませんでした。そこで私たちは出芽酵母の16本の染色体のうち1本を他から引き離して観察するシステムを考案し、これにより微小管とキネトコアの結合が成立する各ステップの分子機構を明らかにしました¹⁾。大変充実した5年半の留学生活で、美しい自然に囲まれた広大なスコットランドの風景は今でも目に焼き付いています。

このような経緯を経て、2007年より加齢医学研究所で独立してがん研究を行う機会をいただきました。染色体異常とがんの関連の解明を一貫したテーマとして、多くの先生方のご支援のおかげで研究を続けられることを心より感謝しております。現在行っている研究と今後の展望について、以下にご紹介いたします。

1) ヒト細胞での正確な染色体分配機構の解明

がんの大部分では染色体数の異常、いわゆる異数性が見られ、これはなんらかの原因により染色体の不均衡分配が起こることにより生じると考えられます（図1）。そのため染色体分配に関与する分子の異常は、がん化と関連している可能性があります。そこで私たちはヒト細胞で染色体分配に関与する分子の探索を行っています。最近私たちは脊椎動物でのみ保存されている新規分子を同定し、その性質から CAMP（Chromosome alignment-maintaining phosphoprotein）と名付けました²⁾。CAMP ノックダウン細胞ではキネトコア-微小管結合に異常が見られ（図2）、CAMP はキネトコアと微小管の結合の維持に機能しているのではないかと考えられます。現在 CAMP の機構についてさらに検討を進めております。

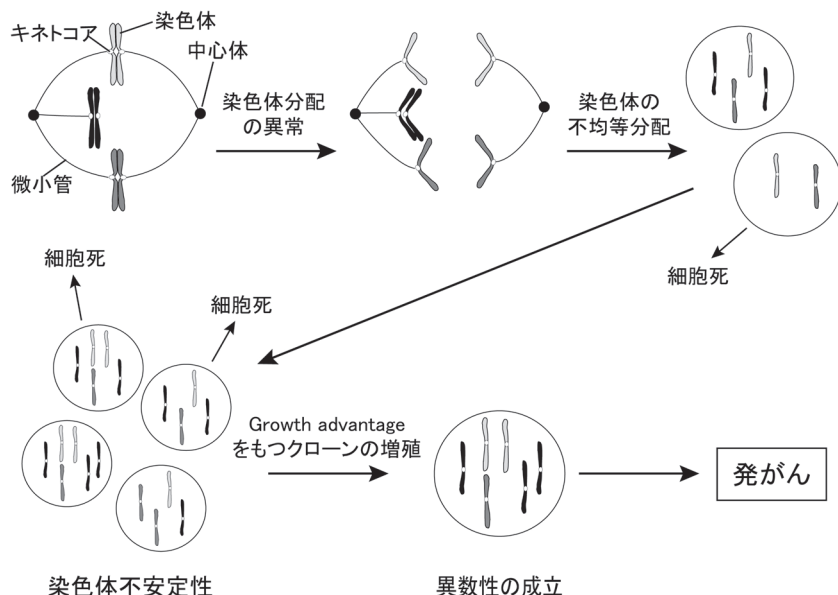


図 1. 染色体分配の異常から発がんに至る過程のモデル

このように染色体分配に関与する分子を探索する一方で、留学中に出芽酵母で明らかにした微小管によるキネトコア捕捉機構をヒト細胞でも明らかにしたいと考えております。

2) 染色体異常が細胞のがん化をひきおこす過程の解明

さきに述べたようにがんの大部分では異数性が認められますが、異数性ががんの結果ではなく原因であるという完全な証明はまだなされていません。染色体分配の異常から異数性が生じる過程には、染色体不安定性というステップがあります（図 1）。異数性が染色体数が 46 本ではないという状態を指すのに対し、染色体不安定性は細胞分裂のたびに染色体の不均等な分配が起こり、細胞集団の中で染色体数がまちまちになってしまう現象のことを指します。染色体数が異常になった細胞はほとんどが死んでしまうため、異数性が成立するためには染色体不安定性において growth advantage をもったクローンが選択されることが必要であり、これこそがまさにがん化に結びつくのではないかと考えられます。将来的には個体レベルでの研究が必要ですが、まずは細胞レベルで染色体不安定性から異数性が成立する機構について検討していきたいと考えております。

3) 細胞分裂期に作用する抗がん剤の作用機序の解明

最後のがん治療に関する研究についてご紹介します。多くの抗がん剤が DNA 合成期に DNA 複製を妨げることにより作用するのに対し、vinca alkaloid や taxol といった薬剤は細胞分裂期に微小管に作用してその効果を発揮します。これらの薬剤は、いずれも染色体と微小管の正しい結合をさまたげ、紡錘体チェックポイントを活性化させます（図 3）。その結果細胞周期が停止し、これが持続するとアポトーシスにより細胞死に至りますが、その詳細な機構は明らかになっておりません。一方一部の細胞は分裂期にとどまらずに次の細胞周期へ移行します。これは adaptation または mitotic slippage と呼ばれ、抗がん剤耐性に関連しています。私たちは出芽酵母をモデルとして、細胞分裂期に作用する薬剤による細胞死の機構を検討し、酵母でもアポトーシス様の細胞死が起こることを明らかにしました³⁾。一方ヒト細胞で、先に紹介しました新規分子 CAMP をノックダウンした細胞では、細胞分裂期に作用する薬剤による細胞死が早期に起こることがわかりました。このことは CAMP が細胞周期停止時の細胞の生存に関与していることを示唆しており、CAMP の発現量が分裂期に作用する抗がん剤に対する感受性に影響している可能性についてさらに検討を行っています。

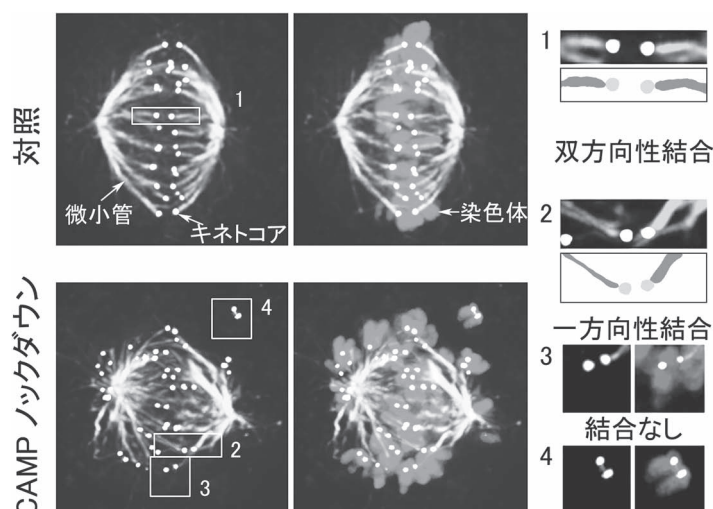


図2. CAMP ノックダウン細胞での染色体整列の異常

CAMP ノックダウン細胞ではキネトコア—微小管結合の異常 (2~4) のため、染色体が赤道面に整列しない (文献2)。

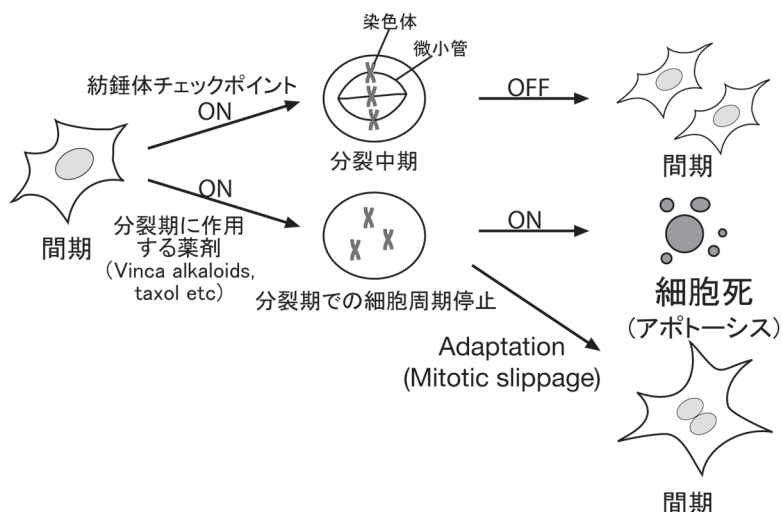


図3. 細胞分裂期に作用する抗がん剤による細胞死の過程

開設したばかりの小さな研究室ですが、助教の伊藤剛、技術補佐の原田葵をはじめとするメンバーと、常に高い目標をもって研究を進めています。また加齢医学研究所加齢ゲノム制御プロテオーム寄附部門 (安井明教授)、癌研究所実験病理部 (広田亨部長)、東北大学生命科学研究科情報伝達分子解析分野 (水野健作教授) をはじめとする多くのグループと共同研究をさせていただいており、この場を借りて深く御礼申し上げます。今後は微力ながら東北大学の発展に尽くす所存

です。今後ともどうぞよろしくお願いいたします。

文 献

- 1) Tanaka, K., Mukae, N., Dewar, H., et al. (2005) Molecular mechanisms for kinetochore capture by spindle microtubules. *Nature*, **434**, 987-994.
- 2) Itoh, G., Kanno, S., Uchida, K., et al. (2011) CAMP (C13orf8, ZNF828) is a novel regulator of kinetochore-

- microtubule attachment. *EMBO J.*, **30**, 130-144.
- 3) Endo, K., Mizuguchi, M., Harata, A., et al. (2010) Nocodazole induces mitotic cell death with apoptotic-like features in *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS Lett.*, **584**, 2387-2392.